

MENU

SEARCH

INDEX

JAPANESE

LEGAL
STATUS

1 / 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **64-040420**
 (43)Date of publication of application : **10.02.1989**

(51)Int.Cl. **A61K 9/70**

(21)Application number :	62-196113	(71)Applicant :	HISAMITSU PHARMACEUT CO INC
(22)Date of filing :	04.08.1987	(72)Inventor :	NAKAGAWA AKIRA HIRANO MUNEHIKO YAMAGUCHI HISASHI KUBOTA YUSUKE KOBAYASHI MASAJI IKEURA YASUHIRO

(54) ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC TAPE AGENT FOR PERCUTANEOUS ADMINISTRATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled tape agent, consisting of combination of a limited support, base and tackifier and percutaneous absorbefacient, capable of enhancing release and percutaneous absorption of a nonsteroidal anti-inflammatory and analgesic agent having carboxyl groups and simultaneously extremely safe for the skin.

CONSTITUTION: A tape agent consisting of a support selected from polyester, polypropylene, polyethylene films and aluminum foil or flexible plastic film prepared by laminating the above-mentioned films or depositing aluminum vapor, woven and nonwoven fabrics and a tacky plaster consisting of 0.5W10wt.% nonsteroidal anti-inflammatory and analgesic agent having carboxyl groups, 10W50wt.% styrene-isoprene-styrene block copolymer as a main base, 30W60wt.% polyterpene, terpene phenolic or petroleum polymer as a tackifier, 10W50wt.% liquid paraffin as a softener and 1W10wt.% peppermint oil as an absorbefacient.

⑥ 公開特許公報(A)

昭64-40420

⑦ Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑧ 公開 昭和64年(1989)2月10日

A 61 K 9/70

S-6742-4C

J-6742-4C

B-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑨ 発明の名称 経皮投与消炎鎮痛テープ剤

⑩ 特 願 昭62-196113

⑪ 出 願 昭62(1987)8月4日

⑫ 発 明 者	中 川 晃	佐賀県鳥栖市藤木町970-11
⑬ 発 明 者	平 野 宗 彦	佐賀県鳥栖市壹方町201-5
⑭ 発 明 者	山 口 久	佐賀県三養基郡中原町原古賀590-2
⑮ 発 明 者	久 保 田 祐 輔	福岡県久留米市中央町14-6 いとやビル4-B
⑯ 発 明 者	小 林 正 司	佐賀県鳥栖市古賀町373-72
⑰ 発 明 者	池 浦 康 弘	佐賀県鳥栖市田代大官町字下天786-1
⑱ 出 願 人	久光製薬株式会社	佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

明 細 書

① 吸収促進能を有する溶解助剤としてハッカ油。

1. 発明の名称

経皮投与消炎鎮痛テープ剤

2. 発明の詳細な説明

(1) 産業上の利用分野

本願発明は消炎鎮痛剤、特にカルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤の経皮吸収を高め、より有効な治療に寄与しうる経皮投与消炎鎮痛テープ剤に関するものである。

(2) 従来の技術

従来より非ステロイド消炎鎮痛剤を経皮より投与する手段として種々のテープ製剤が考案されている。たとえば特開昭55-133310には、不透透性プラスチックフィルム、不織布に熱可塑性弾性体、軟化剤、粘着付与剤を配した抗炎症テープ剤、特公昭59-3966にはA-B-A型エラストマーに軟化剤、粘着付与剤を配し、さらに接触皮膚炎予防剤を添加した貼付剤、特開昭59-227819には薬物非透過性で伸張性のフィルムに分子内にエーテル基を有するアクリル酸エステルを配合したアクリ

2. 特許請求の範囲

1. 経皮投与薬物がカルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤であり、支持体としてポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエチレンフィルム、アルミ箔より選ばれるか又は、これらが張り合わされた柔軟性のあるプラスチックフィルム、織布及び不織布もしくはアルミが裏着された柔軟性のあるプラスチックフィルム、織布及び不織布、粘着性膏体として下記の成分を必須とする経皮投与消炎鎮痛テープ剤。

- (1) 主基剤としてステレン-イソブレン-ステレンブロック共重合体。
- (2) 粘着付与剤としてポリテルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油系樹脂。
- (3) 軟化剤として流動パラフィン。

ル系粘着剤のジクロロフェナックナトリウム投与製剤。特公昭59-7588には透過性を有する担持体にアクリル系アルコールエステル粘着剤に放出補助物質としてグリコール類を添加したインドメタシン投与製剤。特公昭60-56685にはパーフルオロアルキルを含有する3元共重合体のアクリル系製剤。特開昭60-139615、特開昭60-158110、特開昭60-158111、60-204715には活性化合物に対して本質的に不透過性の支持体にポリイソブチレン、EPDMゴム、スチレン-ブタジエンゴム等のベースポリマー、粘着付与剤としてポリテルペン樹脂、ロジングリセリンエステルを配合したケトプロフェン、エトフェナメート投与製剤。特開昭60-252412には透過度 $4000 \text{ g} / \text{cm}^2 / 24 \text{ hr}$ 以上の支持体を用い、アクリル系粘着剤にカルボン酸系非ステロイドを配合した貼付剤。特開昭61-112014には柔軟な支持体にジアセトンアクリルアミド含有アクリル系粘着剤を用いたインドメタシン経皮製剤。特開昭61-125020にはアクリル酸アルキルエステルとアミド結合を有する単量体との共重合物を用

いたアンフェナクナトリウム投与製剤。特開昭61-280426には有機酸を添加し溶解性、放出性を向上させたジクロロフェナックナトリウム貼付剤。特開昭61-277615にはインドメタシン投与に適したアクリル系粘着剤を用いることがそれぞれ開示されている。

(3) 発明が解決しようとする問題点

従来の非ステロイド消炎鎮痛剤の開発、改良の着眼点は下記3つに分類できる。すなわち

- ①薬物に適した粘着剤、基剤を得ようとする試み。
- ②薬物を変化させ吸収性、溶解性を向上させようとする試み。
- ③吸収促進剤等助剤を添加させ、吸収性を向上させようとする試み。

等であり、いずれにおいてもその効果はまだ十分とはいえず、いまだ実用化に至っていない。したがって生物学的利用率をさらに向上させ、その治療効果を十分に発揮しうる非ステロイド消炎

鎮痛剤の開発が求められている。

そこで本願発明者らは、これらの現状に鑑み鋭意検討を続けた結果、非ステロイド消炎鎮痛剤、特にカルボキシシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤投与において、製剤からの薬物の放出、経皮吸収、治療効果の面で非常に効果のある処方を見出し本発明を完成したのである。

すなわち

- 1) 薬物
 - 2) 粘着剤及び基剤
 - 3) 粘着剤、基剤を保持する手段としての支持体
 - 4) 薬物を溶解し、放出、吸収を促進させる助剤
- この4つの要素をうまく組み合わせることによって、理想的な製剤を完成したのである。

(4) 問題点を解決するための手段

本願発明は経皮投与薬物がカルボキシシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤であり、支持体としてポリエステルフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエチレンフィルム、アルミ箔より選ばれ

るが又は、これらが張り合わされた柔軟性のあるプラスチックフィルム、織布及び不織布もしくはアミルが蒸着された柔軟性のあるプラスチックフィルム、織布及び不織布であり、粘着性膏体として下記の成分を必須とする経皮投与消炎鎮痛剤。

- 1) 主基剤としてスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体。
 - 2) 粘着付与剤としてポリテルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油系樹脂。
 - 3) 軟化剤として流動パラフィン。
 - 4) 吸収促進能を有する溶解助剤としてハッカ油。
- であり、その限定された支持体、基剤、粘着付与剤、経皮吸収促進剤の組み合わせにより、カルボキシシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤の放出を促進し、従来の消炎鎮痛剤では考えられなかった高い経皮吸収を示し、十分なる治療効果を得ることができるものである。

含有される非ステロイド消炎鎮痛剤としては、特にカルボキシシル基を有する非ステロイド消炎鎮

痛剤であり具体的には、サリチル酸、ジフルニサル、オキサプロジン、ジクロフェナック、フェンブフェン、アルクロフェナック、アンフェナック、インドメタシン、アセメタシン、メチアジジン酸、スプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、チアプロフェン、トルメチン、ナプロキセン、プラノプロフェン、プロチジン酸、フェンチアザク、スリダク、クリダナク、ロベンザリッド、オキサプロジン、トルフェナム酸、フルフェナム酸、メフェナム酸等、もしくはこれらの塩、エステル等であり、その配合量は膏体全体の0.1~20重量部であり、好ましくは0.5~10重量部である。

次に支持体であるが、本願発明者らは非ステロイド消炎鎮痛剤、特にカルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤の放出に、基剤はもとより支持体が大きく関わっていることを見出した。

一般に消炎鎮痛テープ剤に用いられる支持体として、柔軟なプラスチックフィルム、織布、不織布等が用いられているが、ODT（密封療法によ

り薬物の放出、吸収を高める）効果を得る場合、もっぱらプラスチックフィルムが常用される。今回本願発明者らが見出したのはODTに通じているプラスチックフィルムの中でも、非ステロイド消炎鎮痛剤の放出に好不適があることである。すなわち後述するように特定のフィルム以外は、基剤中の非ステロイドと何らかのインタラクションを起こし、放出すなわち経皮吸収を妨げている。したがって本願発明の支持体はポリエステルフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエチレンフィルム、アルミ箔であり、柔軟性のあるプラスチックフィルム、織布、不織布を用いる場合は上記フィルム、織又はアルミの蒸着物などで含有のカルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤とのインタラクションをバリアしてやれば良いのである。

次に基剤としては、後述の試験例、実施例のべることく、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体が前記アシルカルボキシル酸系非ステロイド消炎鎮痛剤の放出に最も良い効果を示す

ものであり、具体的にはカリフレックスT8-1107、カリフレックスT8-1111（シュル化学製）、ソルブレイン418（フィリップペトロリアム社製）などが好適に用いられる。その配合量であるが膏体全体に対して10~50重量%である。

粘着付与剤としては非極性の樹脂が用いられ、ポリテルペン系の樹脂としてはYS-レジン（安原油脂製）、ピコライト（ハーキュリーズ製）、テルペンフェノール樹脂としてはYS-ポリスター（安原油脂製）、ピコフィン（ハーキュリーズ製）、石油系樹脂としてはクイントン（日本ゼオン製）、アルコン（荒川化学製）、レガレッツ（ハーキュリーズ製）、エスコレッツ（エクソン製）、ウィングタック（グッドイヤー製）等が用いられ、その使用量は膏体全体に対して30~60重量%である。軟化剤としては流動パラフィンが用いられその使用量は10~50重量%である。

経皮吸収促進剤としては、上記の基本製剤よりカルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤の放出、経皮吸収をさらに高める効果を持つもの

でハッカ油の用量がその効果を最大限に発揮することを見出した。その配合量としては1~10重量%である。

以上の限定ある組成配合により本発明の経皮投与消炎鎮痛剤は完成するのであるが、その他、従来公知の老化防止剤、安定剤、充塞剤等を含有のカルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤の放出、経皮吸収に影響を及ぼさない範囲に添加しても良い。

(5) 効果

本願発明によって得られたカルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛剤配合の経皮投与消炎鎮痛テープ剤は、従来の非ステロイド消炎鎮痛テープ剤では得ることができなかった高い放出と経皮吸収を示し、しかも含有薬物の安定保持と伴に皮膚に対してもきわめて安全なテープ剤であることにより、十分に確定のゆく治療効果をもたらすものである。

次に本願発明を実施例、試験例によりさらに詳

しく説明しその効果を示す。(なお実施例中、部とあるのは重量部を意味する)

実施例 1

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体カリフレックスTR-1107(シェル化学製) 30.5部と流動パラフィン18.0部、粘着付与剤としてアルコンP-85(荒川化学製) 46.0部を加熱溶解し、ついでフルビプロフェン2.5部と吸収促進剤としてのハッカ油5.5部との混合物を添加混合し、その後シリコーン処理のほどこされたポリエステルフィルムに厚さ100 μ mになるように展延し、アルミ箔のほどこされたナイロン-ポリエステル不織布で覆い、圧着転写させ所望の大きさに切断し本発明の経皮投与消炎鎮痛テープ剤とした。このものを試験に供したところ、含有薬物の高い放出を示し生物学的利用率も非常に高く、皮膚刺激も皆無であり本願発明の有用性を十分に裏づけるものであった。

いでフルビプロフェン3部と吸収促進剤としてのハッカ油7部との混合物を添加混合し、その後シリコーン処理のほどこされた紙に厚さ80 μ mになるように展延し、ついでアルミが密着されたウレタンフィルムで覆い圧着転写し、所望の大きさに切断し、本発明の経皮投与消炎鎮痛テープ剤とした。このものを試験に供したところ実施例1と同様であった。

実施例 4

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体カリフレックスTR-1111(シェル化学製) 22.5部と流動パラフィン35.5部、粘着付与剤としてYS-レジン(安原油脂製) 34.5部を加熱溶解し、ついでケトプロフェン2.5部を吸収促進剤としてのハッカ油5.0部に溶解したもの添加混合し、その後シリコーン処理のほどこされたポリエステルフィルムに厚さ120 μ mになるように展延し、ポリエチレンフィルムで覆い圧着転写し、所望の大きさに切断し本発明の経皮投与消炎鎮痛テープ剤

実施例 2

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体カリフレックスTR-1107(シェル化学製) 30.0部と流動パラフィン15.0部、粘着付与剤としてアルコン(荒川化学製) 46部を加熱溶解し、ついでケトプロフェン3.0部とベンゾフェノン1.0部とを吸収促進剤としてのハッカ油5部に溶解したものを添加混合し、その後ポリエステルフィルムを張り合わせた塩化ビニルに厚さ100 μ mになるように展延し、シリコーン処理のほどこされたポリエステルフィルムで覆い、所望の大きさに切断し本発明の経皮投与消炎鎮痛テープ剤とした。このものを試験に供したところ実施例1と同様であった。

実施例 3

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体カリフレックスTR-1111(シェル化学製) 35.0部と流動パラフィン20.0部、粘着付与剤としてアルコン(荒川化学製) 35部を加熱溶解し、つ

とした。このものを試験に供したところ実施例1と同様であった。

実施例 5

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ソルブレン418(フィリップペトロリアム社製) 30.0部と流動パラフィン20.0部、粘着付与剤としてクイントン(日本ゼオン製) 36.0部を加熱溶解し、ついでインドメタシン1.0部と吸収促進剤としてのハッカ油を3.0部添加混合し、その後ポリプロピレンフィルムに厚さ80 μ mになるように展延し、シリコーン処理のほどこされたポリエステルフィルムで覆い、所望の大きさに切断し本発明の経皮投与消炎鎮痛テープ剤とした。このものを試験に供したところ実施例1と同様であった。

実施例 6

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体カリフレックスTR-1107(シェル化学製) 37.5部と流動パラフィン21.0部、粘着付与剤とし

てエスコレット (エクソン製) 35.0部とを加熱溶解し、ついでジクロフェナック 2.5部を溶解した経皮吸収促進剤としてのハッカ油 4.0部を添加混合し、その後シリコーン処理のほどこされたポリエステルフィルムに厚さ100 μ mになるように展延し、厚さ12 μ mのアルミ箔で覆い圧着転写し、所望の大きさに切断し本発明の経皮投与消炎鎮痛テープ剤とした。このものを試験に供したところ実施例1と同様であった。

実施例7～17

以下、実施例1と同様に作成し、経皮投与消炎鎮痛テープ剤とし、表1に示す(なお部とあるのは全て重量部である)。



表 1

実施例	薬物	基剤	粘着付与剤	軟化剤	ハッカ油	支持体
7	ジクロフェナック 3.5部 ハッカ油 2.0部	ポリイソブチレン 11.07部 ポリブチレン 26.0部	4-ブチル(4-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソリン-5-イル)エーテル 48.5部	流動パラフィン 15.0部 流動パラフィン 18.5部	6.0部 2.0部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
8	2.0部	18.5部	59.0部	20.5部	4.5部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
9	2.5部	26.5部	40.0部	20.5部	6.5部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
10	5.0部	32.0部	29.0部	25.0部	5.0部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
11	5.5部	30.5部	29.0部	25.0部	4.0部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
12	4.0部	35.0部	42.0部	25.0部	3.0部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
13	2.0部	35.0部	34.0部	26.0部	5.5部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
14	4.5部	29.5部	32.5部	25.0部	5.0部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
15	2.0部	31.0部	46.5部	15.5部	5.0部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
16	2.0部	24.5部	51.0部	15.5部	5.0部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²
17	3.0部	30.4部	35.2部	6.5部	8.0部	7 μ m厚、屈曲強度 100N/mm ²

本発明例の試験にあたり、以下に比較例として作成した例を下記表2に示す。

表 2

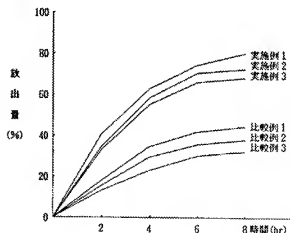
比較例 No.	
1	実施例1に準ず
2	実施例2に準ず
3	実施例3に準ず
4	実施例4に準ず
5	実施例5に準ず
6	実施例6に準ず
7	実施例7に準ず
8	実施例8に準ず
9	実施例9に準ず
10	実施例10に準ず
11	実施例11に準ず
12	実施例12に準ず

試験例1. (支持体の差による水放出試験)

実施例1, 2, 3及び比較例1, 2, 3を用い

て37 $^{\circ}$ Cの生理食塩水への各テープ剤よりの含有薬剤の放出量を試験したものである。図1にその結果を示す(尚、プロットした値は、時間ごとの放出量を初期の含有量で除したものを%で示したものである)。

図 1



試験例より明らかなく、本願発明例は比較例

に比較、際立った放出を示し、本願発明の支持体の限定の効果を裏づけ、本願発明の有用性を示すものである。

試験例2 (基剤の差による水放出試験)

実施例4、5、6及び比較例4、5、6を用い、試験例1と同様にして水放出試験を行い、その結果を図2に示す。

図2

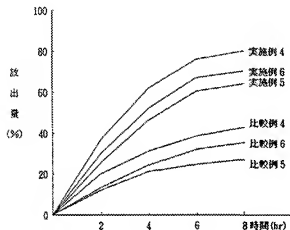
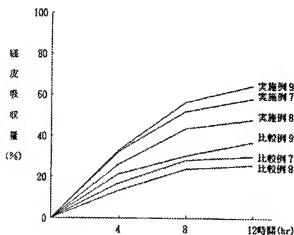


図3



試験例より明らかな如く、本願発明例は比較例に比べ、明らかに高い経皮吸収量を示し、本願発明の非極性粘着付与剤を用いる効果をはっきりと表わしており、本願発明の有用性を裏づけるものである。

試験例より明らかな如く、本願発明例は比較例に比べ、明らかに優れた放出を示し、本願発明のスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体を基剤として用いた効果が表われており、本願発明の有用性を示すものである。

試験例3 (粘着付与剤の差による経皮吸収試験)

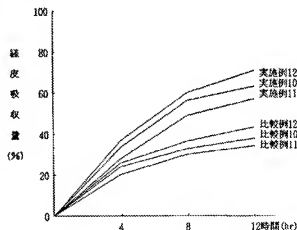
実施例7、8、9及び比較例7、8、9を用い、健康成人男子各5名の両腕に各テープ剤を貼付し、時間ごとに剝離し、含有薬物の残存量を測定し、初期値よりの減量分を経皮吸収量とし、%で表わした。結果を図3に示す。



試験例4 (経皮吸収促進剤の差による経皮吸収試験)

実施例10、11、12及び比較例10、11、12を用い、健康成人男子各5名に試験例3と同様にして、経皮吸収試験を行った。その結果を図4に示す。

図4



試験例より明らかな如く、本願発明例は比較例

に比べ、明らかに優れた経皮吸収性を示し、本願発明の経皮吸収促進剤としてのハッカ油の配合の効果を表わしており、本願発明の有用性を裏づけるものである。

試験例5 (皮膚刺激試験)

実施例1, 2, 12, 13及び市販の消炎鎮痛テープ剤(合成ゴム系の α -メントール, サリチル酸グリコール含有)A並びに消炎鎮痛プラスター剤(天然ゴム系のサリチル酸メチル, α -メントール含有)Bの4種を用い、健康成人男子35名のボランティアの背部に48時間貼付し、剥離後1時間及び24時間後の皮膚の状態を観察し、その皮膚刺激度を判定した。表3にその結果を示す。

(なお皮膚刺激の判定基準は次の通りである)

- : 変化なし
- ±: 微かな発赤
- +: 明瞭な発赤
- ++: 重篤な気腫れ

表3

検体	判定	1時間後						合計	発 生 率 (%)				
		24時間後							1時間後		24時間後		
		-	±	+	++	-	±		+	++	±以上	+以上	±以上
実施例1	29	6	0	0	33	2	0	0	35	17.1	0	5.7	0
実施例2	31	4	0	0	34	1	0	0	35	11.4	0	2.9	0
実施例12	31	4	0	0	33	2	0	0	35	11.4	0	5.7	0
実施例13	30	5	0	0	32	3	0	0	35	14.3	0	8.6	0
市販品A	18	12	4	1	29	6	1	0	35	48.6	14.3	20.0	2.9
市販品B	16	11	6	2	25	8	2	0	35	54.3	22.9	28.6	5.7

表より明らかな如く、本願発明例は市販の消炎鎮痛剤に比較し、有意に低い皮膚刺激を有し、本願発明の経皮投与消炎鎮痛テープ剤が非常に安全な製剤であることを示唆するものである。

特許出願人 久光製薬株式会社

代表者 中富博隆

